

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. September 2001 (07.09.2001)

PCT

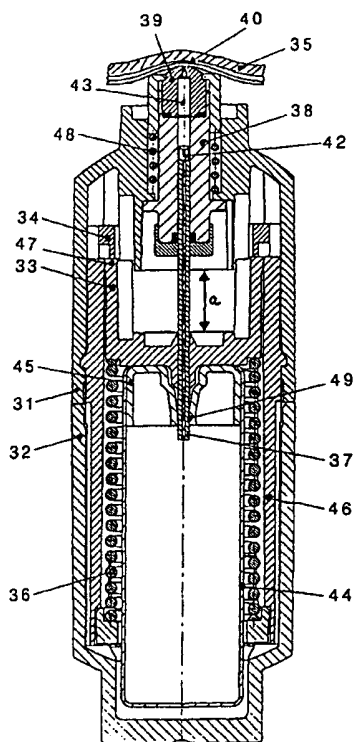
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/64268 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61M 5/30 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02356
- (22) Internationales Anmeldedatum: 2. März 2001 (02.03.2001) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EICHER, Joachim [DE/DE]; Gustav-Korthen-Allee 24, 44227 Dortmund (DE). GESER, Johannes [DE/DE]; Vorderer Boehl 23, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestr. 1, 55411 Bingen am Rhein (DE). REIMHOLZ, Ralph, Christian [DE/DE]; Zietenring 10, 65195 Wiesbaden (DE). ELBERS, Knut [DE/DE]; Caprino-Veronese-Str. 4a, 55435 Gau Algesheim
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 10 123.2 3. März 2000 (03.03.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MINIATURIZED NEEDLELESS INJECTOR

(54) Bezeichnung: NADELLOSER INJEKTOR IN MINIAURAUSFÜHRUNG



(57) Abstract: Needleless injectors for liquids are known from the art in a variety of designs that are adapted to different conditions of application. The inventive needleless injector is designed as a hand-held device. It comprises a lockable tensioning system, an energy-storing spring (36), a hollow piston (37) displaceable within a cylinder (38), and a nozzle (39). The hollow piston is provided with a valve body on its one end. The storage container (44) for the liquid is disposed within the housing. The lockable tensioning system is tensioned by counterrotating the two housing parts (31; 32), thereby withdrawing the hollow piston (37) from the cylinder (38). At the same time the amount of liquid required for the injection is withdrawn from the storage container (44) and transported through the hollow piston to the pump chamber (34). When the lockable tensioning system is released, the amount of liquid is ejected from the pump chamber through the nozzle. The needleless injector is easy and reliable to handle also for unpracticed people. It is used for intracutaneous injections of a medical liquid into biological tissue, for injecting a liquid containing an active substance into a plant or for injecting a liquid through a membrane into the space behind said membrane.

(57) Zusammenfassung: Nadellose Injektoren für Flüssigkeiten sind in etlichen Ausführungen bekannt, die an unterschiedliche Anwendungsbedingungen angepasst sind. Der erfindungsgemäße nadellose Injektor ist als Handgerät ausgebildet. Er enthält ein Sperrspannwerk, eine energiespeichernde Feder (36), einen in einem Zylinder (38) verschiebbaren Hohlkolben (37) und eine Düse (39). Der Hohlkolben ist an seinem einen Ende mit einem Ventilkörper (42) versehen. Der Vorratsbehälter (44) für die Flüssigkeit ist innerhalb des Gehäuses angeordnet. Beim Spannen des Sperrspannwerkes durch Drehen der beiden Gehäuseteile (31; 32) gegeneinander wird der Hohlkolben (37) aus dem Zylinder (38) herausgezogen; gleichzeitig wird die für eine Injektion benötigte Flüssigkeitsmenge aus dem Vorratsbehälter (44) durch den Hohlkolben hindurch in den Pumpenraum (34) gefördert. Nach dem Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Flüssigkeitsmenge aus dem Pumpenraum durch die Düse hindurch ausgestossen. Der nadellose Injektor lässt sich auch von ungeübten Personen sicher und leicht handhaben. Er wird verwendet zum intrakutanen Injizieren einer arzneimittelhaltigen Flüssigkeit in biologisches Gewebe, zum Injizieren einer wirkstoffhaltigen Flüssigkeit in eine Pflanze oder zum Injizieren einer Flüssigkeit durch eine Membran hindurch in den Raum hinter der Membran.

WO 01/64268 A1

BEST AVAILABLE COPY



(DE). HENKE, Stefan [DE/DE]; Neugasse 22, 55239  
Gau-Odernheim (DE).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AU, BG, BR, CA, CN, CO, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

### Nadelloser Injektor in Miniaturausführung

Die Erfindung betrifft einen nadellosen Injektor als Handgerät, bevorzugt in Miniaturausführung, mit dem eine Flüssigkeit zum Beispiel in menschliches oder tierisches Gewebe intrakutan injiziert wird. Die Erfindung bezweckt, den Anwendungsbereich eines derartigen Injektors zu erweitern.

Flüssigkeiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Lösungen, Suspensionen oder Dispersionen, die eine Wirksubstanz enthalten. Wirksubstanzen können pharmakologisch aktive Stoffe zum Behandeln des menschlichen oder tierischen Körpers sein, oder sie können Stoffe zur Diagnose oder kosmetischen Anwendung sein.

Wirkstoffe für nicht-pharmazeutische Anwendung können beispielsweise im Bereich des Pflanzenschutzes Insektizide, Fungizide, wachstumsfördernde oder wachstumshemmende Mittel oder Düngemittel sein. Der erfindungsgemäße nadellose Injektor ermöglicht die umweltfreundliche Anwendung systemisch wirkender Mittel, da der Wirkstoff der Pflanze direkt zugeführt wird.

Aus EP - 0 063 341 und EP - 0 063 342 ist ein nadelloser Injektor bekannt, der eine Kolbenpumpe zum Ausstoßen der zu injizierenden Flüssigkeit enthält, die mit Hilfe eines Druckmittels von einem Motor angetrieben wird. Der Flüssigkeitsbehälter ist seitlich an der Kolbenpumpe angebracht. Die für eine Injektion erforderliche Flüssigkeitsmenge wird beim Zurückziehen des Kolbens über einen Einlaßkanal und eine Rückschlagklappe in die Pumpenkammer gesaugt. Sobald der Kolben in Richtung Düsenkörper bewegt wird, wird die Flüssigkeit durch den Auslaßkanal zur Düse gedrückt und ausgestoßen. Der Kolben der Kolbenpumpe ist ein massiver Rundkolben.

In EP - 0 133 471 wird ein nadelloses Impfgerät beschrieben, das aus einer Siphonpatrone über ein Spezialventil mit unter Druck stehendem Kohlendioxid betrieben wird.

Aus EP - 0 347 190 ist ein Vakuum-Druckgas-Injektor bekannt, bei dem die Eindringtiefe des injizierten Medikaments mittels des Gasdrucks und das Volumen des Medikaments durch den Kolbenhub einstellbar ist.

Aus EP - 0 427 457 ist ein nadelloser hypodermischer Injektor bekannt, der mittels Druckgas über ein zweistufiges Ventil angetrieben wird. Das Injektionsmittel befindet sich in einer Ampulle, die in einen Schutzmantel gesteckt wird, der am Injektorgehäuse befestigt wird. Die Ampulle wird auf das Ende der Kolbenstange aufgesteckt. Am anderen Ende der Ampulle befindet sich die Düse, deren Durchmesser sich zum Ampullenende verjüngt.

In WO - 89/08469 ist ein nadelloser Injektor für einmaligen Gebrauch angegeben. In WO - 92/08508 ist ein nadelloser Injektor angegeben, der für drei Injektionen ausgelegt ist. Die das Medikament enthaltende Ampulle wird in das eine Ende der Antriebseinheit geschraubt, wobei die Kolbenstange in das offene Ende der Ampulle gesteckt wird. Die Ampulle enthält an ihrem einen Ende die Düse, durch die das Medikament ausgestoßen wird. Etwa in der Mitte der Ampullenlänge ist ein verschiebbarer Verschlussstopfen vorhanden. Die zu injizierende Dosis ist über die Einschraubtiefe der Ampulle einstellbar. Die nach einer Betätigung des Injektors aus der Antriebseinheit hervorstehende Kolbenstange wird von Hand zurückgeschoben. Beide Geräte werden mit Druckgas betrieben.

Aus WO - 93/03779 ist ein nadelloser Injektor mit einem zweiteiligen Gehäuse und einem seitlich am Gerät aufgesteckten Flüssigkeitsbehälter bekannt. Die Antriebsfeder für den Kolben wird mittels eines Getriebemotors gespannt. Die Feder wird ausgelöst, sobald die beiden Gehäuseteile durch Andrücken der Düse auf die Injektionsstelle gegeneinander verschoben werden. Jeweils ein Ventil ist im Ansaugkanal für die Flüssigkeit und im Auslaß der Dosierkammer vorhanden.

In WO - 95/03844 ist ein weiterer nadelloser Injektor angegeben. Dieser enthält eine mit Flüssigkeit gefüllte Kartusche, die an einem Ende eine Düse enthält, durch die die Flüssigkeit ausgestoßen wird. Am anderen Ende ist die Kartusche durch einen in die Kartusche einschiebbaren Hutkolben verschlossen. Ein durch eine vorgespannte Feder belasteter Kolben verschiebt nach dem Auslösen der Feder den Hutkolben um ein vorgegebenes Stück in die Kartusche hinein, wobei die zu injizierende Flüssigkeitsmenge ausgestoßen wird. Die Feder wird ausgelöst, sobald die Düse auf die Injektionsstelle hinreichend fest aufgedrückt wird. Dieser Injektor ist für einmaligen oder mehrmaligen Gebrauch vorgesehen. Die Kartusche ist vor dem federbelasteten Kolben angeordnet und ist fester Bestandteil des Injektors. Die Position des Kolbens des für mehrere Anwendungen vorgesehenen Injektors verschiebt sich nach jeder Anwendung ein Stück in Richtung zur Düse. Der Kolben und die Antriebsfeder sind nicht rückstellbar. Die Vorspannung der Feder ist zu Anfang hinreichend groß, um die gesamte Flüssigkeitsmenge in der Kartusche auf einmal auszustoßen. Die Feder kann erst wieder gespannt werden, wenn der Injektor zerlegt wird und das Antriebsteil des Injektors mit einer neuen vollständig gefüllten Kartusche zusammengefügt wird.

Bei einigen bekannten Ausführungen des nadellosen Injektors ist der Vorratsbehälter für die zu injizierende Flüssigkeit seitlich neben der Antriebseinheit angeordnet. Die zu injizierende Flüssigkeitsmenge wird beim Zurückziehen des massiven Kolbens der Kolbenpumpe in den Pumpenraum gesaugt. Der Einlaßkanal enthält ein Einlaßventil, der Auslaßkanal enthält ein Auslaßventil. Beide Ventile arbeiten mit einer Hilfskraft.

Bei anderen Ausführungen des nadellosen Injektors dient der Vorratsbehälter für die zu injizierende Flüssigkeit direkt als Pumpenkammer und ist dem Kraftstoß ausgesetzt, der beim Ausstoßen der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge auftritt.

Bei den mit Druckgas betriebenen nadellosen Injektoren entweicht nach jeder Injektion ein Teil des Druckgases. Der Druckgasbehälter ist gegebenenfalls austauschbar, er ist jedoch nicht unmittelbar wieder mit Druckgas befüllbar. Bei diesen Injektoren ist die Antriebseinheit auszutauschen, sobald der Druckgasbehälter leer ist.

Damit stellt sich die Aufgabe, einen mehrfach verwendbaren nadellosen Injektor einfacher Bauart anzugeben, der bevorzugt für das wiederholte Ausstoßen einer vorgegebenen Flüssigkeitsmenge geeignet ist. Die nach vielen Anwendungen insgesamt ausgestoßene Flüssigkeitsmenge soll bevorzugt größer sein als die in einem Vorratsbehälter enthaltenen Flüssigkeitsmenge. Es soll möglich sein, entweder mehrere Teilmengen der Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter nacheinander zu entnehmen, oder die in einem Vorratsbehälter enthaltene Flüssigkeitsmenge als Ganzes auf einmal zu entnehmen und auszustoßen. Der Vorratsbehälter soll auf einfache Weise austauschbar sein. Der vorgegebenen Flüssigkeitsmenge ist ein hinreichend großer mechanischer Kraftstoß (Impuls) zu erteilen, damit die vorgegebene Flüssigkeitsmenge eine Membran, eine Folie oder ein biologisches Gewebe durchdringt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch einen nadellosen Injektor für eine Flüssigkeit, der als Handgerät in einem zylindrischen Gehäuse angeordnet ist und einen Vorratsbehälter für die Flüssigkeit enthält. Das Gehäuse besteht im wesentlichen aus zwei Teilen. Beide Teile sind miteinander lösbar oder unlösbar verbunden und gegeneinander drehbar angeordnet. Der nadellose Injektor enthält ein Sperrspannwerk für einen federbetätigten Abtrieb, das vor dem Ausstoßen einer vorgegebenen Menge der Flüssigkeit gespannt wird, und das mit einer Auslösevorrichtung versehen ist. Im Sprungstück des Sperrspannwerks ist ein Hohlkolben befestigt, der durch das Sperrspannwerk angetrieben wird. Der Hohlkolben ist innerhalb eines Zylinders verschiebbar angeordnet. Er ragt mit seinem einen Ende aus dem Zylinder heraus. Bevorzugt an seinem anderen Ende ist ein Ventilkörper angebracht, der der einzige Ventilkörper des nadellosen Injektors ist. Am Ende des Zylinders ist eine Düse mit mindestens einer Öffnung angebracht. Der Raum zwischen der Düse und dem Ende des Hohlkolbens ist der Pumpenraum. Innerhalb des Gehäuses ist ein Vorratsbehälter für die Flüssigkeit vorhanden. Der Vorratsbehälter ist als ein vom nadellosen Injektor separater Behälter ausgebildet, der - bevorzugt mittels einer Preßpassung - mit dem Ende des Hohlkolbens lösbar verbunden ist, das aus dem Zylinder herausragt. Die vorgegebene Menge der Flüssigkeit, die beim Zurückbewegen des Sprungstückes und des

damit verbundenen Hohlkolbens durch den Hohlkolben hindurch in den Pumpenraum gefördert worden ist, wird durch den Hub und den Querschnitt des Hohlkolbens bestimmt.

Das Sperrspannwerk besteht aus einem federbelasteten Abtriebsflansch als Sprungstück, einem Antrieb zum Spannen der Feder, einem Sperrglied, zwei Anschlägen für den Abtriebsflansch, zwischen denen sich der Abtriebsflansch hin und her bewegen kann, und einer Vorrichtung zum Auslösen des Sperrgliedes. Der Weg des Abtriebsteils ist durch die beiden Anschläge präzise begrenzt. Zwischen der energiespeichernden Feder und dem Antrieb zum Spannen der Feder ist ein kraftübertragendes Getriebe angeordnet. Das Sperrglied ist ringförmig und hat einrückende Sperrflächen. Als Energiespeicher kann eine bevorzugt zylindrische Schraubenfeder oder eine Tellerfeder oder eine Blattfeder verwendet werden, die als Zugfeder oder als Druckfeder wirkt.

Die energiespeichernde Feder kann mittels eines Direktantriebes gespannt werden. Dazu wird der Abtriebsflansch durch eine axial wirkende äußere Kraft verschoben. Bei großer Federkraft ist ein kraftübersetzendes Getriebe vorteilhaft, zum Beispiel ein Schraub-Schub-Getriebe, mittels dem die Feder durch ein äußeres Drehmoment gespannt wird. Ein derartiges Getriebe ist ein ein- oder mehrgängiges Getriebe, das zwischen der Feder und dem Antrieb zum Spannen der Feder angeordnet ist.

Der Abtriebsflansch kann topfförmig ausgebildet sein. Der Kragen des Abtriebsflansches kann beispielsweise zwei sägezahnförmige Aussparungen enthalten, auf denen zwei Sägezähne im oberen Gehäuseteil abgleiten.

Die mittlere Federkraft kann 10 N bis 150 N betragen. Zwischen den beiden Positionen des Sprungstückes des Sperrspannwerkes ändert sich die Federkraft etwa um  $\pm 10\%$  der mittleren Federkraft.

Das Sperrglied kann ein in sich radial elastisch verformbarer Ring sein, oder ein starrer Ring mit Verschiebenocken, oder ein starrer Ring mit angeformten Blattfedern, oder ein Ring, der durch eine oder mehrere Metallfedern unter Vorspannung gesetzt wird. Der Ring kann geschlossen oder offen sein; er kann aus mehreren Teilen bestehen. Das Sperrglied ist in einer Ebene senkrecht zur Gehäuseachse verschiebbar angeordnet, oder es ist in dieser Ebene verformbar.

Weitere Einzelheiten zu dem Sperrspannwerk für einen federbetätigten Abtrieb sind in DE - 195 45 226 beschrieben.

Im Sprungstück des Sperrspannwerks ist ein Hohlkolben befestigt, der durch das Sperrspannwerk angetrieben wird. Der Hohlkolben taucht in den Zylinder ein und ragt mit einem Teil seiner Länge aus dem Zylinder heraus; er ist innerhalb des Zylinders verschiebbar angeordnet.

Am Ende des Zylinders ist eine Düse angebracht. Die Düsenöffnung kann einen hydraulischen Durchmesser von 10  $\mu\text{m}$  bis 500  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 50  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$ , haben.

Die Düsenöffnung kann eine Länge von 50  $\mu\text{m}$  bis 500  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 100  $\mu\text{m}$  bis 300  $\mu\text{m}$  haben.

Bei mehreren Öffnungen in der Düse können die Längsachsen der Düsenöffnungen zueinander parallel verlaufen, oder sie können divergent gegeneinander geneigt sein. Bei mehreren Düsenöffnungen kann deren hydraulischer Durchmesser unterschiedlich sein.

Die Düse kann ein aus zwei Siliziumplatten zusammengesetzter Quader sein, der zum Beispiel 1,1 mm breit, 1,5 mm lang und 2,0 mm hoch ist. Der Quader kann in der Berührungsfläche der Platten eine flache dreieckförmige etwa 400  $\mu\text{m}$  dicke Aussparung enthalten, die in einer einzigen Düsenöffnung endet, die 50  $\mu\text{m}$  breit, 50  $\mu\text{m}$  dick und 200  $\mu\text{m}$  lang ist. Es kann zweckmäßig sein, die Düse auf ihrem ganzen Umfang mit einem paßgenauen elastomeren Formteil zu umgeben. Die Innenkontur des elastomeren Formteils ist an die Außenkontur der Düse angepaßt, die Außenkontur des elastomeren Formteils ist an die Innenkontur eines bevorzugt aus Metall bestehenden Düsenhalters angepaßt. Eine derartige "schwimmende Halterung" macht die Düse aus sprödem Material unempfindlich gegen stoßartig wirkende Belastungen, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des nadellosen Injektors auftreten.

Bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens, das sich innerhalb des Zylinders befindet, ist ein bevorzugt aus einem Stück bestehender Ventilkörper angebracht, der durch den Hohlkolben geführt wird, und der gegen den Hohlkolben axial verschiebbar angeordnet ist. Der Ventilkörper bewegt sich im wesentlichen mit dem Hohlkolben. Der Ventilkörper hat bevorzugt eine einachsig rotationssymmetrische Form, wie zum Beispiel ein Kreiszylinder oder ein Kegelstumpf. Sein Durchmesser kann kleiner sein als der Durchmesser des Raumes, in dem der Ventilkörper verschiebbar angeordnet ist. Der Ventilkörper kann sich um seine Achse drehen. Die Achse des Ventilkörpers bleibt stets parallel zur Achse des Hohlkolbens. Damit liegt eine definierte Dichtfläche auf der Einlaßseite des Ventilkörpers vor. Der Weg, auf dem sich der Ventilkörper relativ zum Hohlkolben verschieben kann, ist durch einen Anschlag begrenzt. In der Position, in der der Ventilkörper an der definierten Dichtfläche anliegt, ist das Ventil geschlossen.

Der Raum zwischen der Düse und dem am Hohlkolben angebrachten Ventilkörper ist der Pumpenraum. Vor dem düsenseitigen Ende des Pumpenraumes, also im Ausstoßkanal für die Flüssigkeit, kann ein Filter angebracht sein, das bevorzugt als Tiefenfilter ausgebildet ist. Falls die zu injizierende Flüssigkeit suspendierte Teilchen enthält, ist die Porenweite des Filters an die Teilchengröße anzupassen.

Weitere Einzelheiten zum Hohlkolben und zum Ventilkörper sind in DE - 195 36 902 angegeben.

Das Sperrspannwerk und die energiespeichernde Feder werden bevorzugt durch Drehen der beiden Gehäuseteile gegeneinander, bevorzugt über ein Schraub-Schub-Getriebe gespannt. Das Drehmoment kann von Hand oder mittels eines Motors erzeugt werden.

Der Zylinderdurchmesser stimmt bevorzugt auf seiner ganzen Länge mit dem  
5 Außendurchmesser des Hohlkolbens praktisch überein. Der Zylinder kann in dem einen Gehäuseteil fest angebracht sein. Weiter kann der Zylinder in dem einen Gehäuseteil axial verschiebbar angebracht sein. Der verschiebbare Zylinder wird durch eine Rückstellfeder in seiner Ruhelage gehalten.

Die beiden Anschläge für das Sprungstück können im Gehäuse fest positioniert sein.  
10 Weiter kann die Position eines dieser Anschläge in axialer Richtung veränderbar sein. Damit kann das Volumen des Pumpenraumes bei konstantem Außendurchmesser des Hohlkolbens verändert werden. Bei sonst unverändertem Aufbau des nadellosen Injektors kann die Menge der ausgestoßenen Flüssigkeit durch Verändern der Position eines Anschlages verändert werden.

15 Die Lage des Weges des Sprungstücks und damit der Hub des Hohlkolbens innerhalb des nadellosen Injektors wird durch die beiden Anschläge begrenzt. Bei gegebener Position der Anschläge ist die Lage des Weges des Sprungstückes und damit der Hub des Hohlkolbens bei jeder Injektion konstant.

Mittels einer Auslösevorrichtung wird das Sperrglied parallel zur Ringebene verschoben  
20 oder in der Ringebene radial verformt. Bei im Gehäuse fest angebrachtem Zylinder wird die Auslösevorrichtung mittels einer mit einem Finger eindrückbaren Auslösetaste betätigt und das Sperrglied ausgelöst. Bei im Gehäuse verschiebbar angebrachtem Zylinder wird die Auslösevorrichtung beim Hineindrücken des Zylinders gegen die Kraft der Rückstellfeder betätigt und das Sperrglied ausgerückt.

25

Innerhalb des Gehäuses ist ein Vorratsbehälter für die Flüssigkeit vorhanden. Dieser Vorratsbehälter ist als vom nadellosen Injektor separater Behälter ausgebildet; er ist mit dem Ende des Hohlkolbens verbunden, das dem Pumpenraum gegenüber liegt. Das Ende des Hohlkolbens ist von der im Vorratsbehälter befindlichen Flüssigkeit bedeckt.

30 Der mit dem Hohlkolben verbundene Vorratsbehälter kann zusätzlich mit dem Sprungstück verbunden sein. Diese Verbindung kann eine lösbare oder unlösbare Steckverbindung sein, bei der das Sprungstück mit mehreren Schnapphaken versehen ist, die in eine umlaufende Rille im Vorratsbehälter eingreifen, nachdem der Vorratsbehälter in den nadellosen Injektor eingeschoben worden ist.

35 Die vorgegebene Menge der auszustoßenden Flüssigkeit wird durch den Hub und den Querschnitt des Hohlkolbens bestimmt. Der Hub des Hohlkolbens ist durch die beiden Anschläge für den Abtriebsflansch begrenzt.



Es ist zweckmäßig, vor der Düse eine abnehmbare Verschlusskappe zum Schutz der Düsenöffnung während der Lagerung des nadellosen Injektors vor und während dessen Gebrauchsdauer gegen Verschmutzung und Verdunstung der Flüssigkeit vorzusehen.

5

Die beiden Teile des Gehäuses, das Sperrspannwerk, der Zylinder und der Vorratsbehälter bestehen bevorzugt aus Kunststoff, zum Beispiel aus Polybutylenterephthalat. Der Hohlkolben besteht bevorzugt aus Metall, zum Beispiel aus Edelstahl.

Der Ventilkörper kann aus Metall, Keramik, Glas, Edelstein, Kunststoff oder Elastomer bestehen.

10

Die Düse kann aus Metall, Kunststoff, Glas, Silizium oder Edelstein, wie Saphir, Rubin, Korund, bestehen.

Das Filter besteht bevorzugt aus gesintertem Metall oder gesintertem Kunststoff.

15

Der nadellose Injektor wird bevorzugt als Handgerät gefertigt. Er kann bei der Injektion mit einer Hand gehalten und bedient werden. Der Zylinder, der Hohlkolben, der Ventilkörper, die Düse und gegebenenfalls das Filter sind miniaturisierte Bauteile.

20

Im folgenden wird die Funktionsweise des nadellosen Injektors beschrieben.

Während der Lagerung des unbenutzten oder des bereits benutzten nadellosen Injektors sowie zwischen zwei Injektionen befindet sich der nadellose Injektor im Ruhezustand. Die energiespeichernde Feder steht unter Vorspannung. Das Sprungstück liegt an dem Anschlag an, der den Weg des Sprungstücks im Ruhezustand begrenzt. Der Hohlkolben taucht tief in den Zylinder ein. Zwischen dem Ende des Hohlkolbens und der Innenseite der Düse ist ein nur geringer Abstand vorhanden. Das Sperrglied befindet sich in ausgerückter Position.

25

Beim Drehen der beiden Gehäuseteile gegeneinander wird das Sperrspannwerk gespannt. Das Sprungstück wird in axialer Richtung vom Zylinder weg verschoben, wobei die Spannung der energiespeichernden Feder erhöht wird. Gleichzeitig wird der Hohlkolben ein Stück aus dem Zylinder herausgezogen, und der Pumpenraum wird vergrößert. Der Hohlkolben ragt mit einem Teil seiner Länge weiterhin in den Zylinder hinein. Gleichzeitig wird ein Teil der im Vorratsbehälter enthaltenen Flüssigkeit durch den Hohlkolben hindurch und am Ventilkörper vorbei in den Pumpenraum gefördert, und der Pumpenraum wird mit Flüssigkeit gefüllt. Die Menge der Flüssigkeit im Pumpenraum stimmt mit der bei einer Injektion ausgestoßenen Menge der Flüssigkeit praktisch überein. Das Sprungstück wird so weit verschoben, bis das Sperrglied in seine eingerückte Position springt. Bei einem nadellosen Injektor mit Auslösetaste tritt diese Taste etwas aus dem Gehäuse heraus.

30

35

Das düsenseitige Ende des nadellosen Injektors wird auf die Injektionsstelle aufgesetzt und angeedrückt. Bei einem nadellosen Injektor mit Auslösetaste wird die Auslösetaste mit einem Finger betätigt und in das Gehäuse hineingedrückt. Dadurch wird das Sperrglied in die ausgerückte Position geschoben, und die Injektion wird ausgelöst. Bei einem nadellosen Injektor mit verschiebbar angeordnetem Zylinder wird der Injektor mit seinem düsenseitigen Ende von Hand mit zunehmender Kraft gegen die Kraft der Rückstellfeder auf die Injektionsstelle gedrückt. Dabei wird der Zylinder in das Gehäuse hineingeschoben, das Sperrglied wird in seine ausgerückte Position geschoben, und die Injektion wird ausgelöst. Beim Abheben des nadellosen Injektors von der Injektionsstelle drückt die Rückstellfeder den Zylinder in seine Ruhelage zurück.

Sobald das Sperrglied die ausgerückte Position eingenommen hat, wirkt die Kraft  $K$  der gespannten energiespeichernden Feder über das Sprungstück, den Hohlkolben und das geschlossene Ventil am Ende des Hohlkolbens während des Zeitabschnitts  $\Delta t$  auf die im Pumpenraum befindliche Flüssigkeit, wodurch die Flüssigkeitsmasse  $m$  die Geschwindigkeit  $\Delta v$  und damit einen mechanischen Impuls  $K \cdot \Delta t = m \cdot \Delta v$  erhält, mit großer Geschwindigkeit aus der Düse austritt und in das Gewebe intrakutan eindringt. Nach der Injektion befindet sich der nadellose Injektor wieder im Ruhezustand.

Der erfindungsgemäße nadellose Injektor kann in der Humanmedizin und in der Tiermedizin zum intrakutanen Injizieren einer als Flüssigkeit vorliegenden Zubereitung eines Wirkstoffs, zum Beispiel eines Arzneimittels, in menschliches oder tierisches Gewebe dienen. Beispiele für geeignete pharmazeutische Zubereitungen sind unter anderem Analgetika, Impfstoffe, Antidiabetika, Hormone, Mittel zur Empfängnisverhütung, Vitamine, Antibiotika, Sedativa, antimikrobielle Substanzen, Aminosäuren, Koronarmittel.

Die Zubereitung des Arzneimittels kann in Form einer Lösung, einer Suspension oder einer Emulsion vorliegen. Bei Suspensionen sollte die mittlere Teilchengröße  $15 \mu\text{m}$ , bevorzugt  $10 \mu\text{m}$ , nicht überschreiten.

Geeignete Mittel zum Lösen, Suspendieren oder Emulgieren von Wirkstoffen und gegebenenfalls erforderlichen Hilfsstoffen sind beispielsweise Wasser, Alkohole, Alkohol-Wasser-Mischungen sowie Emulsionen von Öl in Wasser oder Wasser in Öl. Dazu gehören gereinigtes, sterilisiertes Wasser, Ethanol, Propandiol, Benzylalkohole, Ethanol-Wasser-Gemische, Öle (wie Kokosnussöl, Erdnussöl, Sojaöl, Rizinusöl, Sonnenblumenöl), Fettsäureester (wie Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Ethylolcat), Triglyceride, Triacetin, Solketal, Propylenglykol. Weiter können die Formulierungen Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel sowie Säuren oder Basen zum Einstellen des pH-Wertes enthalten.

Die vorgegebene Menge einer Flüssigkeit kann mittels des nadellosen Injektors in ein Blatt oder den Stengel einer Pflanze oder durch eine Membran hindurch in den Raum hinter der Membran injiziert werden.

- 5        Der erfindungsgemäße nadellose Injektor hat folgende Vorteile:
- Er hat eine handliche Form. Der Vorratsbehälter für die Flüssigkeit befindet sich im Injektorgehäuse.
  - Er ist für viele - bis zu mehreren hundert - Injektionen verwendbar, die aus einem oder aus mehreren Vorratsbehältern entnommen werden können.
  - 10        • Er hat außer dem Ventil am Ende des Hohlkolbens keine weiteren Ventile.
  - Das Sperrspannwerk läßt sich selbst bei großen Federkräften auch von ungeübten Personen einfach handhaben und ist über ein Schraub-Schub-Getriebe mit relativ geringem Kraftaufwand zu spannen.
  - Das Sperrspannwerk wird von Hand durch Drücken der Auslösetaste mit einem Finger oder beim Andrücken des nadellosen Injektors auf die Injektionsstelle ausgelöst.
  - 15        • Die Antriebseinheit wird nicht ausgetauscht, sondern nur der Vorratsbehälter für die Flüssigkeit.
  - Das am Ende der Hohlkolbens angebrachte Ventil arbeitet ohne Hilfskraft und schließt sehr schnell.
  - 20        • Das Volumen des Pumpenraumes ist durch Verändern der Position eines der beiden Anschläge veränderbar.
  - Der mechanische Impuls der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge kann an die gewünschte Eindringtiefe in das Gewebe oder an die Dicke der zu durchdringenden Membran angepaßt werden.
  - 25        • Der Vorratsbehälter für die Flüssigkeit ist an die Bedingungen bei - gegebenenfalls jahrelanger - Lagerung des Behälters angepaßt sowie an dessen Anschluß an den Injektor.
- Seine Auslegung ist unabhängig von den Forderungen, die an die Pumpenkammer vor der Düse gestellt werden.
- Der Vorratsbehälter für die Flüssigkeit ist dem Kraftstoß beim Injizieren nicht ausgesetzt.
  - 30        • Der Vorratsbehälter für die Flüssigkeit ist auf einfache Weise austauschbar.
  - Die für einen vorgegebenen Anwendungsfall erforderliche Menge der zu verabreichenden Flüssigkeit kann auf einfache Weise in mehreren Teilmengen nacheinander an verschiedenen Stellen des Injektionsbereiches injiziert werden.
  - Die nadellose Injektion beeinträchtigt die Injektionsstelle wesentlich weniger als die Injektion
  - 35        mittels einer Injektionsspritze.

Die Erfindung wird an Hand der Figuren näher erläutert. In Figur 1 ist der Längsschnitt durch einen nadellosen Injektor mit Auslösetaste im Ruhezustand dargestellt, bei dem der Zylinder in dem einen Gehäuseteil fest angeordnet ist. Figur 2 zeigt den Längsschnitt durch einen nadellosen Injektor ohne Auslösetaste im gespannten Zustand der energiespeichernden

5 Feder, bei dem der Zylinder in dem einen Gehäuseteil verschiebbar angeordnet ist.

In Figur 1 sind die beiden Gehäuseteile (1) und (2) dargestellt, die miteinander lösbar verbunden und gegeneinander drehbar angeordnet sind. Von dem im Ruhezustand befindlichen Sperrspannwerk sind dargestellt das Sprungstück (3), das Sperrglied (4) im ausgerückten Zustand, die auf das Sperrglied wirkende Auslösetaste (5) und die energiespeichernde  
10 Schraubenfeder (6) in Form einer Druckfeder. Im Sprungstück (3) ist der Hohlkolben (7) befestigt, der in den Zylinder (8) eintaucht. Am Ende des Zylinders ist die Düse (9) mit der Düsenöffnung (10) angebracht. Vor der Düse liegt das Filter (11). Das düsenseitige Ende des Hohlkolbens ist mit dem Ventilkörper (12) versehen. Zwischen Ventilkörper und Filter befindet sich der Pumpenraum (13). Der Vorratsbehälter (14) ist in dem sonst freien Raum innerhalb der  
15 Schraubenfeder angeordnet; er ist im Flansch (15) auf den Hohlkolben aufgesteckt und wird auf dem Hohlkolben durch die Preßpassung (19) gehalten. Der Käfig (16), der die Schraubenfeder umgibt, ist mit dem Gehäuseteil (1) formschlüssig verbunden. Das Sprungstück (3) liegt am Anschlag (17) an. Die Düse ist durch die abnehmbare Verschlußkappe (18) geschützt.

In Figur 2 sind die beiden Gehäuseteile (31) und (32) dargestellt, die miteinander lösbar  
20 verbunden und gegeneinander drehbar angeordnet sind. Von dem Sperrspannwerk im gespannten Zustand sind dargestellt das Sprungstück (33), das Sperrglied (34) im eingerückten Zustand und die energiespeichernde Schraubenfeder (36) im gespannten Zustand. Im Sprungstück (33) ist der Hohlkolben (37) befestigt, der in den Zylinder (38) eintaucht. Am Ende des Zylinders ist die Düse (39) mit der Düsenöffnung (40) angebracht.  
25 Das düsenseitige Ende des Hohlkolbens ist mit dem Ventilkörper (42) versehen. Zwischen Ventilkörper und Düse befindet sich der Pumpenraum (43). Der Vorratsbehälter (44) ist in dem sonst freien Raum innerhalb der Schraubenfeder angeordnet; er ist im Flansch (45) auf den Hohlkolben aufgesteckt und wird auf dem Hohlkolben durch die Preßpassung (49) gehalten. Der Käfig (46), der die Schraubenfeder umgibt, ist mit dem Gehäuseteil (31) formschlüssig verbunden. Das Sprungstück (33) liegt am eingerückten Sperrglied (34) am  
30 Anschlag (47) an. Der Zylinder (38) ist im Gehäuseteil (31) axial verschiebbar angeordnet; er wird durch die schraubenförmige Rückstellfeder (48), die als Druckfeder wirkt, in seiner Ruhelage gehalten. Der Zylinder (38) ist mit einer nicht dargestellten Auslösevorrichtung versehen, die das Sperrglied (34) ausrückt, sobald der Zylinder (38) gegen die Kraft der  
35 Rückstellfeder beim Aufdrücken des nadellosen Injektors auf die Injektionsstelle in das Gehäuseteil (31) hineingeschoben wird. Mit (a) ist der Weg des Abtriebsteils zwischen den beiden Anschlägen angedeutet. Der Hub des Hohlkolbens stimmt mit diesem Weg überein.

Die Figur 2 zeigt den zur Injektion angesetzten nadellosen Injektor. Die Düse (39) ist auf die schematisch dargestellte straff gespannte Haut (35) gedrückt; bei weiterem Andrücken auf die Injektionsstelle wird der nadellose Injektor ausgelöst, und die Flüssigkeit wird aus dem Pumpenraum (43) in die Haut (39) injiziert.

5 Die Figuren 3 und 4 zeigen das eine Ende des Vorratsbehälters und das Sprungstück in einer weiteren Ausführungsform. In Figur 3 ist der Hohlkolben in den Vorratsbehälter eingeführt, jedoch noch nicht mit dem Hohlkolben verbunden.

10 In Figur 3 ist der (dreischalige) Vorratsbehälter (54) teilweise im Längsschnitt dargestellt. Die äußere Schale des Vorratsbehälters ist eine steife Hülse (55), die mit einer umlaufenden Rille (52) versehen ist. Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (56) verschlossen, der in den Eintauchstutzen (58) mit Preßpassung (59) übergeht. Ein Abschnitt des Sprungstücks (53) mit dem darin befestigten Hohlkolben (57) ist im Längsschnitt dargestellt. Das Sprungstück ist auf seiner dem Vorratsbehälter zugewandten Seite mit mehreren Schnapphaken (51) versehen.

15 In Figur 4 ist der Vorratsbehälter mit dem Hohlkolben und dem Sprungstück verbunden, und zwar mit dem Hohlkolben durch die Preßpassung (59) und mit dem Sprungstück über die Schnapphaken (51), die in die umlaufende Rille (52) des Vorratsbehälters eingreifen.

20 Die in Figur 3 und in Figur 4 dargestellte Verbindung zwischen Vorratsbehälter und Sprungstück besteht aus Schnapphaken (51) mit runden Schultern und einer umlaufenden Rille (52) mit halbkreisförmigem Querschnitt. Diese Verbindung ist eine lösbare Steckverbindung.

Für eine unlösbare Steckverbindung können Schnapphaken mit sägezahnförmigen Schultern und eine umlaufende Rille mit dreieckförmigem Querschnitt gewählt werden.

#### 25 **Beispiel 1: Aufbau eines erfindungsgemäßen nadellosen Injektors**

Ein nadelloser Injektor für die intrakutane Injektion in biologisches Gewebe hat folgende Merkmale:

30 Das Gehäuse hat einen Außendurchmesser von etwa 20 mm und eine Länge von etwa 70 mm. Beide Gehäuseteile, das Sperrspannwerk und der Federkäfig sind aus Polybutylenterephthalat gefertigt. Der Zylinder besteht ebenfalls aus Polybutylenterephthalat; er hat einen Außendurchmesser von 5 mm und einen Innendurchmesser von 1,60 mm. Die Düse besteht aus Quarz. Die Düsenöffnung hat einen Durchmesser von 140 µm und eine Länge von 220 µm. Der Hohlkolben aus Edelstahl hat einen Außendurchmesser von 1,59 mm und einen Innendurchmesser von 0,35 mm. Der Kolbenhub beträgt 12 mm. Der Ventilkörper besteht aus Elastomer; er hat die Form einer 2 mm dicken Scheibe mit einem  
35 Außendurchmesser von 1,60 mm. Die Scheibe ist auf ihrer Mantelfläche mit axialen Aussparungen versehen, durch die die Flüssigkeit am Ventilkörper vorbei in den

Pumpenraum strömen kann. Das Ende des Hohlkolbens ist mit einer Nut versehen, in die der Ventilkörper eingreift. Die ausgestoßene Flüssigkeitsmenge beträgt etwa  $23 \text{ mm}^3$ . Der austauschbare Vorratsbehälter hat ein Volumen von etwa  $11 \text{ cm}^3$ .

5 **Beispiel 2: Intrakutane Applikation einer Flüssigkeit**

Eine Injektionslösung aus 20 g Dextran-Fluorescein (UW 3000) pro Liter destilliertes Wasser wurde an zwei narkotisierten Hunden unter Verwendung des erfindungsgemäßen nadellosen Injektors durch die Haut injiziert. Dazu wurden 4,5 ml der Dextran-Fluorescein-Lösung in den Vorratsbehälter des nadellosen Injektors gefüllt, und der Vorratsbehälter wurde  
10 an den Hohlkolben des Injektors angeschlossen. Der Injektor wurde durch mehrmaliges Spannen und Auslösen des Sperrspannwerkes betätigt, um die Luft aus dem Hohlkolben, der Pumpenkammer und der Düse herauszudrücken. Anschließend wurde der nadellose Injektor auf eine zuvor rasierte Hautstelle im Bereich des Bauches der Hunde aufgesetzt und ausgelöst. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt.

15 In regelmäßigen Abständen wurden den Hunden Blutproben entnommen, und der Gehalt an Dextran-Fluorescein im Blutplasma wurde bestimmt. Die Ergebnisse belegen die Funktionsfähigkeit des erfindungsgemäßen nadellosen Injektors.

**Beispiel 3: In-vitro-Untersuchung einer Viren-Suspension**

20 Bei Laboruntersuchungen unter Benutzung des nadellosen Injektors wurde ermittelt, ob die Lebensfähigkeit von suspendierten Lebend-Viren herabgesetzt wird, wenn die Suspension durch die Düse des nadellosen Injektors ausgestoßen wird.

An der nach dem Ausstoßen aus dem nadellosen Injektor aufgefangenen Virensuspension wurde eine Abnahme um nur etwa  $1 \log_{10}$  PFU (plaque forming units) bei  
25 relativ großen DNA-Viren (Testvirus: Vaccinia virus) und um weniger (um etwa  $0,5 \log_{10}$  PFU) bei kleinen RNA-Viren (Testvirus: Bovine viral diarrhea virus) festgestellt.

**Beispiel 4: In-vivo-Applikation eines Impfstoffs mit modifizierten Lebend-Viren**

In einem Tierversuch wurde die Verwendbarkeit des nadellosen Injektors zur  
30 Verabreichung einer Impfstoff-Suspension mit modifizierten Lebend-Viren untersucht. Bei dieser Untersuchung wurde sowohl die Sicherheit und die Verträglichkeit einer Impfung mittels des nadellosen Injektors als auch die Wirksamkeit dieses Verabreichungsweges ermittelt.

35 Sechs gesunde gleichaltrige Hunde wurden zwei Gruppen zugeordnet. Gruppe 1 umfasste zwei Hunde, Gruppe 2 umfasste vier Hunde. Die Tiere beider Gruppen wurden in einem zeitlichen Abstand von jeweils drei Wochen jeweils dreimal mit einem modifizierten Lebend-Impfstoff des Hunde-Adenovirus (canine adeno virus) geimpft.

In Gruppe 1 wurde jeweils 1 Milliliter des Hunde-Adenovirus-Impfstoffs (CAV-1) (Galaxy DA2ppvL+Cv, SNo 610041; Solvay Animal Health Inc.) intramuskulär gemäß den Empfehlungen des Herstellers mittels einer Injektionsspritze verabreicht. In Gruppe 2 wurde ein experimenteller Hunde-Adenovirus-Impfstoff mittels des nadellosen Injektors verabreicht.

5 Der für die Impfung der Tiere in Gruppe 2 benutzte experimentelle Impfstoff (CAV-2) wurde aus einem abgeschwächten Stamm des Hunde-Adenovirus hergestellt. Der Titer betrug  $7,2 \log_{10} \text{TCID}_{50}$  pro 60 Mikroliter (TCID = tissue culture infective dose). Zu jedem Impfzeitpunkt wurden sechs Einzelschüsse verabreicht (sechsmal 10 Mikroliter = 60 Mikroliter für jede Impfung). Der Injektionsbereich auf dem Rücken der Hunde wurde rasiert, und mittels eines Kugelschreibers wurden die jeweils sechs Injektionsstellen markiert.

10 Die Wirksamkeit der Impfung wurde durch Bestimmung der Anzahl Virus-neutralisierender Antikörper im Serum der Hunde jeweils drei Wochen nach jeder Impfung ermittelt.

15 Die Verträglichkeit wurde durch Beobachtung der Injektionsstellen sechs Stunden nach der Impfung und anschließend täglich bis zum Abschluß des Tierversuches ermittelt. Die Injektionsbereiche wurden photographiert, und der Befund nach Abtasten der Injektionsstellen wurde notiert.

Diese Versuch hat gezeigt:

20 Bei den Tieren in Gruppe 2 war eine sehr geringe Rötung der Injektionsstellen während der ersten 2 bis 3 Tage zu erkennen. Eine 1 bis 2 Tage dauernde vorübergehende Schwellung konnte nur durch Abtasten festgestellt werden. Diese geringe und durchaus annehmbare örtliche Reaktion hängt sehr wahrscheinlich mit der örtlichen Amplifizierung des verabreichten modifizierten Lebend-Virus zusammen und ist deshalb als notwendig anzusehen für die gute Wirksamkeit des Impfstoffs. Diese Erklärung wird unterstützt durch die Tatsache, daß nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung unter Benutzung des nadellosen Injektors gar keine Färbung und keine auch nur geringe vorübergehende Schwellung zu bemerken war.

25 Die Wirksamkeit wurde durch den Virus-Neutralisations-Test ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben. Die größten Titer sind noch in der Lage, Hunde-Adenoviren zu neutralisieren.

30 Im Serum aller Tiere aus beiden Gruppen wurden Virus-neutralisierende Antikörper drei Wochen nach der ersten Impfung nachgewiesen. Nach der zweiten und dritten Impfung zeigte sich ein kleiner Verstärkungseffekt.

35 Die Impfung mit dem experimentellen Hunde-Adenovirus-Impfstoff mittels des nadellosen Injektors ist genau so wirksam wie die intramuskuläre Impfung mit dem handelsüblichen Impfstoff mittels einer Injektionsspritze.

**Tabelle 1:** Hunde-Adenovirus; Virus-Neutralisationstiter von Hundeserum

Hund		VN-Titer von Hundeserum		
Versuchs- nummer	Kennzeichen	21 Tage nach der ersten Impfung	21 Tage nach der zweiten Impfung	21 Tage nach der dritten Impfung
CAV-1 Handelsüblicher Impfstoff intramuskulär mittels Injektionsspritze				
1496	-----	1024	1024	4096
1498	-----	1024	1024	512
CAV-2 Experimenteller Impfstoff subkutan mittels nadellosem Injektor				
1494	TTK9	4096	4096	8192
1495	USK9	4096	4096	8192
1497	UVL9	4096	8192	4096
1499	TVL9	2048	2048	2048



**Patentansprüche**

1. Nadelloser Injektor für eine Flüssigkeit, der als Handgerät ausgebildet ist, mit einem Gehäuse und einem Vorratsbehälter für die Flüssigkeit, wobei
  - 5 • das Gehäuse zwei Teile (1;2), (31;32) umfaßt, die miteinander verbunden und gegeneinander drehbar angeordnet sind, und
  - der nadellose Injektor ein Sperrspannwerk mit einem zwischen zwei Anschlägen (17;47) verschiebbaren Sprungstück (3;33;53), das mit einer Auslösevorrichtung versehen ist, sowie einen Hohlkolben (7;37;57) enthält, der im Sprungstück (3;33;53) befestigt ist, und der durch das Sperrspannwerk angetrieben wird, wobei
    - 10 • der Hohlkolben innerhalb eines Zylinders (8;38) verschiebbar angeordnet ist und einen einzigen Ventilkörper (12;42) enthält, und am Ende des Zylinders eine Düse (9;39) mit mindestens einer Öffnung (10;40) angebracht ist, und der Raum zwischen der Düse und dem Ventilkörper einen Pumpenraum (13;43) bildet, und
    - 15 • der Vorratsbehälter (14;44;54) für die Flüssigkeit innerhalb des Gehäuses angeordnet ist und als vom nadellosen Injektor separater Behälter ausgebildet ist und mittels einer Preßpassung (19;49;59) mit dem Ende des Hohlkolbens verbunden ist, das aus dem Zylinder herausragt, und
    - die Flüssigkeitsmenge, die beim Herausziehen des Hohlkolbens (7) aus dem Zylinder (8) durch den Hohlkolben hindurch in den Pumpenraum (43) gefördert worden ist, durch den Hub (a) und den Querschnitt des Hohlkolbens bestimmt wird,
    - 20 • die Lage des Hohlkolbenhubs (a) innerhalb des nadellosen Injektors durch die Position der beiden Anschläge (17;47) bestimmt ist.
- 25 2. Nadelloser Injektor nach Anspruch 1, wobei
  - die beiden Teile (1;2), (31;32) des Gehäuses miteinander lösbar verbunden sind.
3. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 und 2, wobei
  - 30 • die Düse (9;39) nur eine Öffnung (10;40) mit einem hydraulischen Durchmesser von 10 µm bis 500 µm, bevorzugt von 50 µm bis 150 µm, enthält, und
  - die Düsenöffnung (10;40) eine Länge von 50 µm bis 500 µm hat, bevorzugt von 100 µm bis 300 µm.
4. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei
  - 35 • die Düse (9;39) mehrere Düsenöffnungen enthält, deren hydraulischer Durchmesser gegebenenfalls unterschiedlich ist.

5. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 4, wobei
- die Düse (9; 39) mehrere Düsenöffnungen enthält, deren Längsachsen parallel zueinander verlaufen oder gegeneinander divergent geneigt sind.
- 5 6. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 5, wobei
- die Position eines Anschlages und damit der Hohlkolbenhub (a) veränderbar ist.
7. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 6, wobei
- das Sperrspannwerk durch Drehen der beiden Gehäuseteile (1;2), (31;32) gegeneinander von Hand spannbar ist.
- 10 8. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 7, wobei
- das Sperrspannwerk über ein Schraub-Schub-Getriebe durch Drehen der beiden Gehäuseteile (1;2),(31;32) gegeneinander spannbar ist.
- 15 9. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 8, wobei
- das Sperrspannwerk eine Schraubenfeder (6;36), eine Tellerfeder oder eine Blattfeder als Energiespeicher enthält.
- 20 10. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 9, wobei
- die Düse (9;39) aus Metall, Kunststoff, Glas, Silizium oder Edelstein, wie Saphir, Rubin, Korund, besteht.
- 25 11. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 10, wobei
- der separate Vorratsbehälter (14;44;54) für die Flüssigkeit als austauschbarer Vorratsbehälter ausgebildet ist, und das Sprungstück (53) zum Aufnehmen des separaten Vorratsbehälters eingerichtet ist.
- 30 12. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 11, wobei
- der separate Vorratsbehälter (14;44;54) für die Flüssigkeit mit dem Hohlkolben (7;37;57) lösbar verbunden ist und mit dem Hub des Hohlkolbens innerhalb des Gehäuses verschiebbar ist.
- 35

13. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei
- der separate Vorratsbehälter (54) für die Flüssigkeit mit dem Hohlkolben (57) und dem Sprungstück (53) lösbar verbunden ist, und
  - das Sprungstück (53) mit Schnapphaken (51) versehen ist, die in eine umlaufende Rille (52) im Vorratsbehälter eingreifen.

14. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 13, wobei
- das düsenseitige Ende des nadellosen Injektors mit einer Verschlusskappe (18) versehen ist.

15. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 14, wobei
- vor der dem Pumpenraum zugewandten Seite der Düse ein Filter (11) vorhanden ist.

16. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 15, wobei
- der separate Vorratsbehälter (14;44;54) für die Flüssigkeit mit einem flüssigen Arzneimittel bevorzugt aus der Gruppe der Analgetika, Impfstoffe, Antidiabetika, Hormone, Mittel zur Empfängnisverhütung, Vitamine, Antibiotika, Sedativa, antimikrobielle Substanzen, Aminosäuren, Koronarmittel gefüllt ist.

17. Nadelloser Injektor nach den Ansprüchen 1 bis 16 für eine Flüssigkeit, der als Handgerät ausgebildet ist, mit einem Gehäuse und einem Vorratsbehälter für die Flüssigkeit, wobei
- das Gehäuse zwei Teile (1;2), (31;32) umfaßt, die miteinander lösbar verbunden und gegeneinander drehbar angeordnet sind, und
  - der nadellose Injektor ein Sperrspannwerk mit einem zwischen zwei Anschlägen (17;47) verschiebbaren Sprungstück (3;33;53) und einer Schraubenfeder (6;36) enthält, und das Sperrspannwerk über ein Schraub-Schub-Getriebe durch Drehen der beiden Gehäuseteile (1;2), (31;32) gegeneinander spannbar ist, und das Sperrspannwerk mit einer Auslösevorrichtung versehen ist, und
  - der nadellose Injektor einen Hohlkolben (7;37;57) enthält, der im Sprungstück (3;33;53) befestigt ist, und der durch das Sperrspannwerk angetrieben wird, wobei der Hohlkolben innerhalb eines Zylinders (8;38) verschiebbar angeordnet ist und einen einzigen Ventilkörper (12;42) enthält, und
  - am Ende des Zylinders eine Düse (9;39) mit einer einzigen Öffnung (10;40) angebracht ist, und der Raum zwischen der Düse und dem Ventilkörper einen Pumpenraum (13;43) bildet, und

- der Vorratsbehälter (14;44;54) für die Flüssigkeit innerhalb des Gehäuses angeordnet ist und als vom nadellosen Injektor separater Vorratsbehälter ausgebildet ist, der mittels einer Preßpassung (59) mit dem Ende des Hohlkolbens verbunden ist, das aus dem Zylinder herausragt, und der mit dem Sprungstück (53) mittels Schnapphaken (51) verbunden ist, die in eine umlaufende Rille (52) im Vorratsbehälter eingreifen, und
- die Lage des Hohlkolbenhubes (a) innerhalb des nadellosen Injektors durch die Position der beiden Anschläge (17;47) bestimmt ist, und
- der separate Vorratsbehälter (14;44;54) mit einem flüssigen Arzneimittel gefüllt ist.

10

18. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum Injizieren einer wirkstoffhaltigen Flüssigkeit in ein biologisches Gewebe.

15

19. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum Injizieren einer wirkstoffhaltigen Flüssigkeit in pflanzliches Gewebe.

20. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum Injizieren von wirkstoffhaltigen Flüssigkeiten in ein tierisches Gewebe.

20

21. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum intrakutanen Injizieren von Impfstoffen in ein Tier.

22. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum subkutanen Injizieren von Impfstoffen in ein Tier.

25

23. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum intrakutanen Injizieren von Impfstoffen in einen Menschen.

30

24. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum subkutanen Injizieren von Impfstoffen in einen Menschen.

25. Verwendung des nadellosen Injektors nach den Ansprüchen 1 bis 17 zum Injizieren einer Flüssigkeit durch eine Membran hindurch in den Raum hinter der Membran.

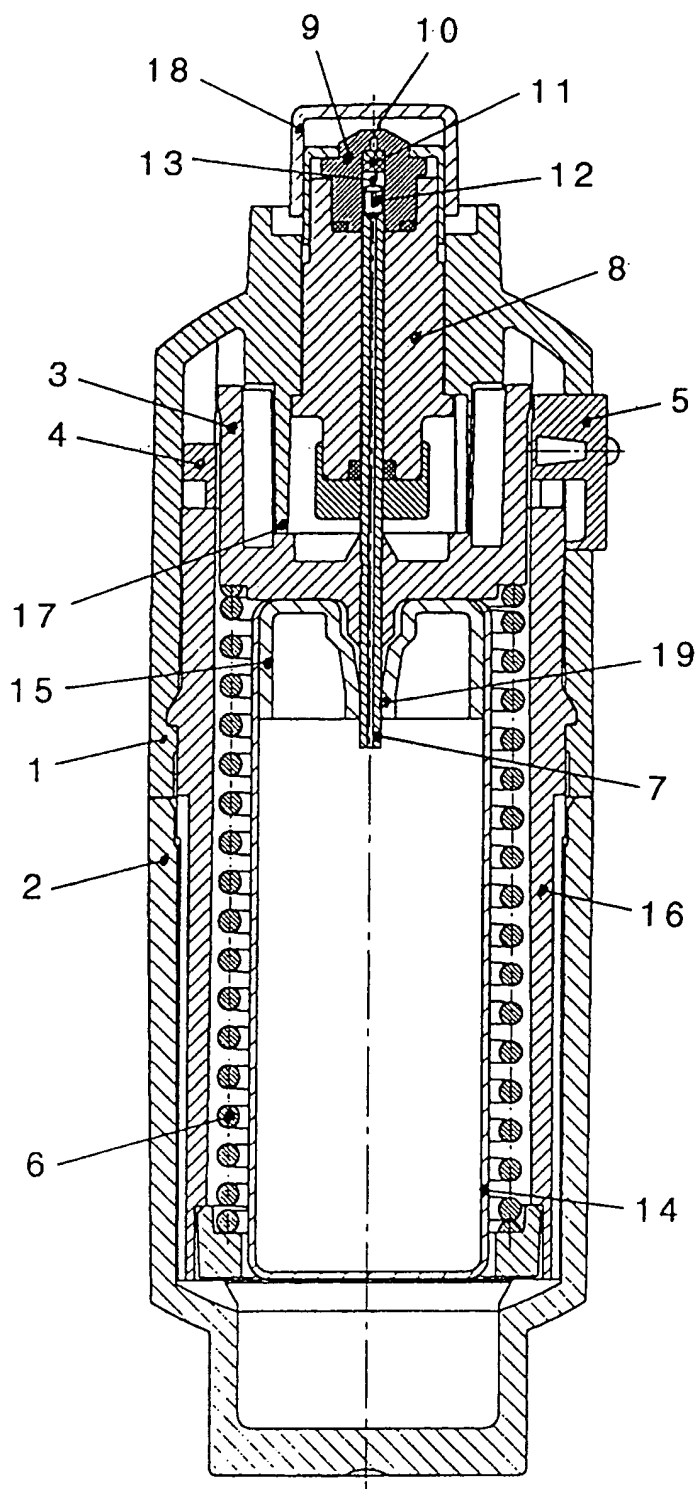


Fig.1

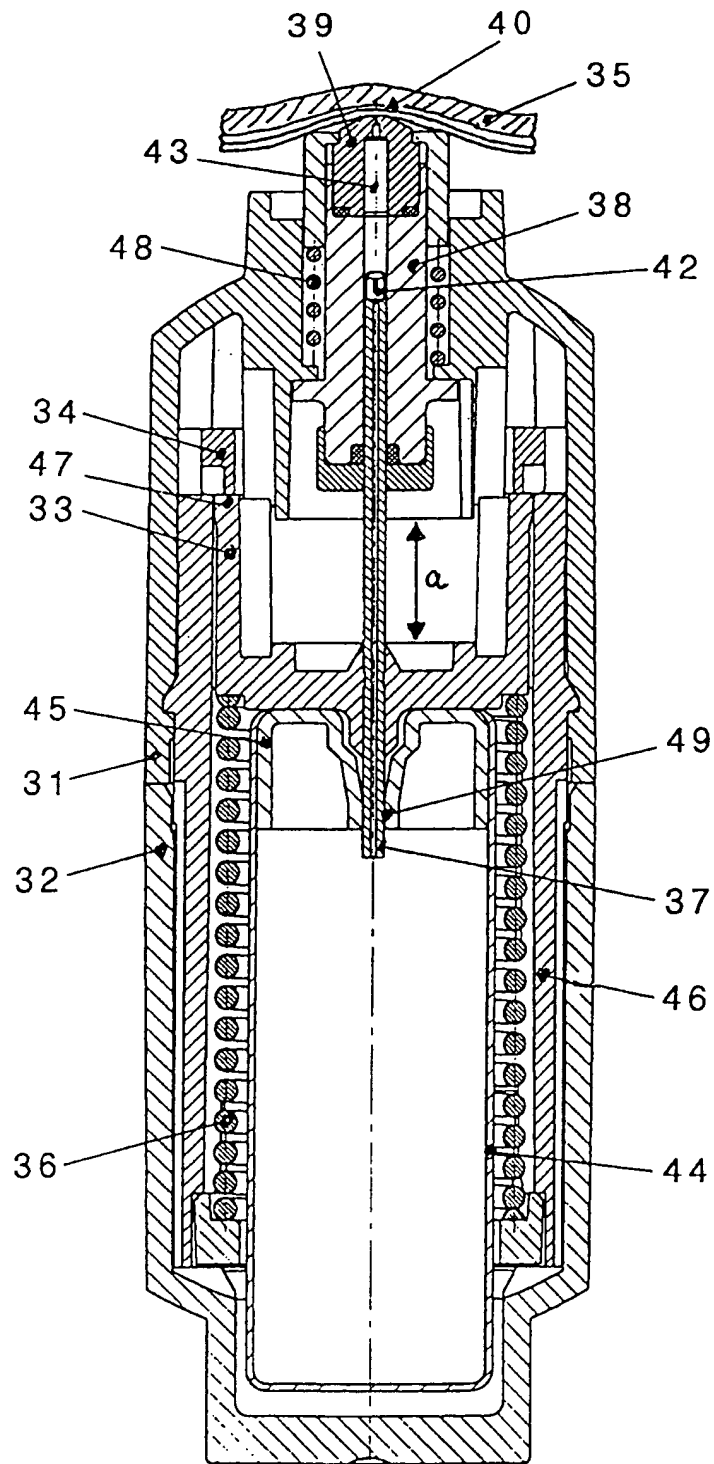


Fig.2

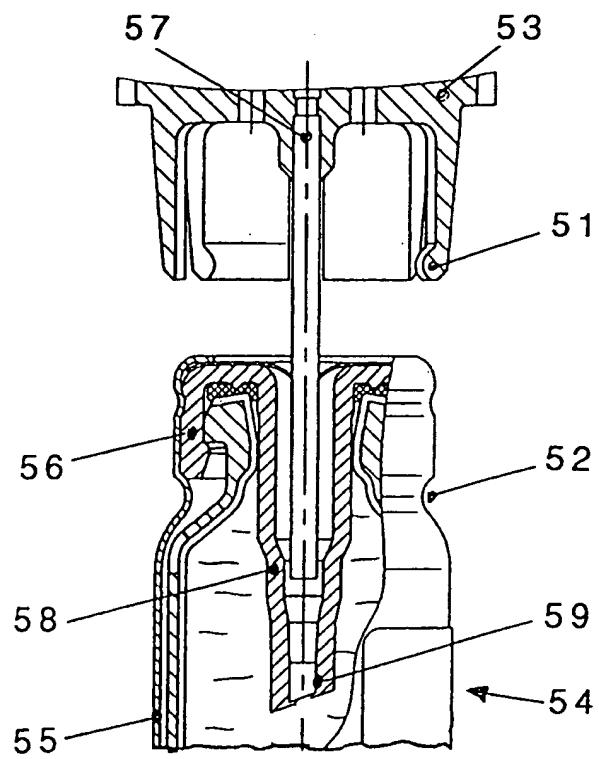


Fig.3

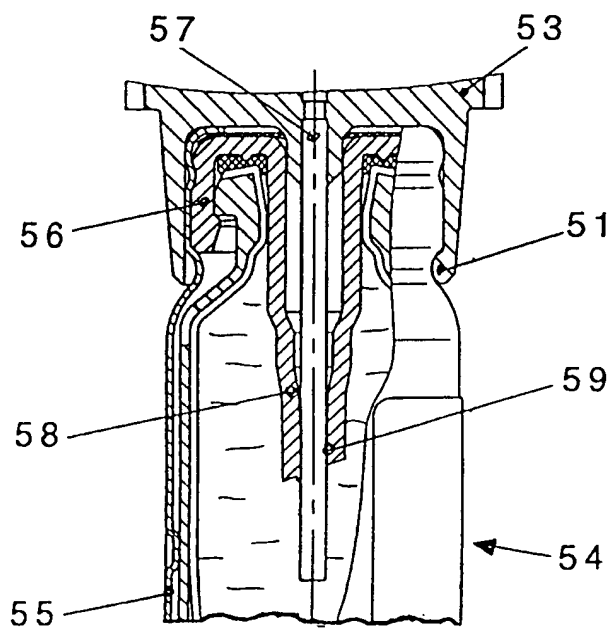


Fig.4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/02356A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61M5/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 964 416 A (EICHER JOACHIM ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12) cited in the application column 11, line 11 - line 56 figures 6A,6B	1
A	FR 2 629 706 A (ACCARIES CLAUDE ; IBIS PIERRE (FR); TOPRIDES HENRI (FR)) 13 October 1989 (1989-10-13) abstract; figures 1A,13A	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2001

Date of mailing of the international search report

30/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sedy, R



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02356

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5964416 A	12-10-1999	DE 19536902 A	10-04-1997
		AU 730797 B	15-03-2001
		AU 7287096 A	28-04-1997
		BG 102345 A	30-10-1998
		BR 9611140 A	06-04-1999
		CA 2232151 A	10-04-1997
		CN 1198689 A	11-11-1998
		CZ 9801015 A	17-02-1999
		WO 9712687 A	10-04-1997
		EP 0853501 A	22-07-1998
		HR 960448 A	31-08-1997
		HU 9900741 A	28-06-1999
		JP 11512649 T	02-11-1999
		NO 981521 A	26-05-1998
		NZ 320179 A	29-09-1999
		PL 325961 A	17-08-1998
		SK 42698 A	04-11-1998
		TR 9800586 T	22-06-1998
FR 2629706 A	13-10-1989	AT 73679 T	15-04-1992
		AU 1793488 A	21-12-1988
		CA 1315164 A	30-03-1993
		DE 3869214 A	23-04-1992
		EP 0294272 A	07-12-1988
		EP 0315661 A	17-05-1989
		ES 2030879 T	16-11-1992
		WO 8809189 A	01-12-1988
		GR 3004690 T	28-04-1993
		JP 6022637 B	30-03-1994
		JP 1503367 T	16-11-1989
		US 5049125 A	17-09-1991

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61M5/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 964 416 A (EICHER JOACHIM ET AL) 12. Oktober 1999 (1999-10-12) in der Anmeldung erwähnt Spalte 11, Zeile 11 - Zeile 56 Abbildungen 6A, 6B ---	1
A	FR 2 629 706 A (ACCARIES CLAUDE ; IBIS PIERRE (FR); TOPRIDES HENRI (FR)) 13. Oktober 1989 (1989-10-13) Zusammenfassung; Abbildungen 1A, 13A -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*S\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sedy, R

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02356

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5964416 A	12-10-1999	DE 19536902 A	10-04-1997
		AU 730797 B	15-03-2001
		AU 7287096 A	28-04-1997
		BG 102345 A	30-10-1998
		BR 9611140 A	06-04-1999
		CA 2232151 A	10-04-1997
		CN 1198689 A	11-11-1998
		CZ 9801015 A	17-02-1999
		WO 9712687 A	10-04-1997
		EP 0853501 A	22-07-1998
		HR 960448 A	31-08-1997
		HU 9900741 A	28-06-1999
		JP 11512649 T	02-11-1999
		NO 981521 A	26-05-1998
		NZ 320179 A	29-09-1999
		PL 325961 A	17-08-1998
		SK 42698 A	04-11-1998
		TR 9800586 T	22-06-1998
FR 2629706 A	13-10-1989	AT 73679 T	15-04-1992
		AU 1793488 A	21-12-1988
		CA 1315164 A	30-03-1993
		DE 3869214 A	23-04-1992
		EP 0294272 A	07-12-1988
		EP 0315661 A	17-05-1989
		ES 2030879 T	16-11-1992
		WO 8809189 A	01-12-1988
		GR 3004690 T	28-04-1993
		JP 6022637 B	30-03-1994
		JP 1503367 T	16-11-1989
		US 5049125 A	17-09-1991

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**